Aus der Abteilung für Nuklearmedizin
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. U. Feine
des Medizinischen Strahleninstituts
der Universität Tübingen

Über die in-vivo-Stabilität ^{99m}Tc markierter Albuminpartikel

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der
Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Frieder Rohn
aus Weißenbrunn (Oberfranken)

1979

Aus der Abteilung für Nuklearmedizin
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. U. Feine
des Medizinischen Strahleninstituts
der Universität Tübingen

Über die in-vivo-Stabilität ^{99m}Tc markierter Albuminpartikel

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der
Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Frieder Rohn
aus Weißenbrunn (Oberfranken)

1979

Dekan: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. K. Anger

(Professor Dr. U. Feine)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (07472) 22145

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I	Einleitung	1
II	Aufgabenstellung	6
III	Methodik	7
	1. Substanzen	7
	2. Geräte	9
	3. Untersuchungsgang	10
	4. Auswertung	11
IV	Patientengut	16
V	Untersuchungsergebnisse	18
VI	Diskussion	26
VII	Zusammenfassung	30
VIII	Literaturverzeichnis	31

I EINLEITUNG

Die Lungenszintigraphie nimmt seit ihrer Einführung in die klinische Medizin im Jahre 1963 durch TAPLIN (28) (29) eine wichtige Stellung innerhalb der Diagnostik pulmonaler Erkrankungen ein.

Die Grundlage für die Lungenszintigraphie bildet die Tatsache, daß radioaktiv markierte Partikel, deren Durchmesser größer ist als der einer Kapillare, nach intravenöser oder intraarterieller Injektion im jeweils nachgeschalteten Endstromgebiet fixiert werden und mit szintigraphischen Methoden nachgewiesen und gemessen werden können. Damit werden die Durchblutungsverhältnisse im untersuchten Organ szintigraphisch dargestellt.

TAPLIN verwendete damals ^{131}J - markiertes, hitzedenaturiertes Humanalbumin. Bei Injektion von 5 mg Albumin, was einer Partikelzahl von ca. 700 000 entspricht, wird nach Untersuchungen von HARDING (17) ungefähr jede 500. bis 1000. Kapillare im entsprechenden Endstromgebiet embolisiert.

Später wurden auch andere Radiopharmaka wie ^{113m}In - markierte Eisenhydroxidflocken, ^{99m}Tc - markiertes makroaggregiertes Albumin (MAA), ab 1968 ^{99m}Tc - oder ^{113m}In - markierte Mikrosphären aus Humanalbumin verwendet (7,31,30,5).

Ein weiterer Anwendungsbereich für Albuminpartikel ist die Angioszintigraphie. Nach intraarterieller Injektion wird die Durchblutungsverteilung im nachgeschalteten Gefäßabschnitt der betreffenden Arterie dargestellt.

Diese Methode konnte sich jedoch nicht durchsetzen. Sie ist invasiv, wird meist in Kombination mit einer Angiographie durchgeführt und erbringt im Vergleich zu dieser nur selten zusätzliche Aussagen.

Seit den letzten 10 Jahren verwendet man Albuminpartikel auch zur Quantifizierung kardialer und peripherer Shunts (26,3,25,27,18,12).
Bei einer direkten Verbindung zwischen den beiden Kreisläufen ohne Zwischenschaltung eines Kapillarsystems, das heißt bei Vorliegen eines Shunts, gelangt ein Teil der injizierten Partikel in den nachgeschalteten Kreislauf. Bei kongenitalen Herzvitien mit Rechts-Links-Shunt und arterio-venösen Lungenanastomosen erscheinen die intravenös applizierten Partikel entsprechend der Shuntmenge im großen Kreislauf. Man kann sie dann in stark durchbluteten Organen wie z.B. Hirn und Niere, aber auch in der Peripherie nachweisen.
Bei durch Trauma, Tumor oder Gefäßsystemerkrankungen bedingten peripheren Fisteln kann man nach Injektion in die zur Fistel führende Arterie einen Teil der Aktivität im kleinen Kreislauf, d.h. den Lungen wiederfinden (26,27).HAROUNTUNIAN beschrieb als erster den qualitativen Shuntnachweis mit der Partikelmethode bei Herzvitien mit Rechts-Links-Shunt (18).

Gelingt es, die pulmonale und extrapulmonale Aktivität getrennt zu bestimmen, erhält man eine quantitative Aussage über die Shuntgröße. GATES und Mitarbeiter beschäftigen sich seit 1972 mit Messungen kardialer Rechts-Links-Shunts (13,

14,15), zuerst durch Aneinandersetzen von Gamma-Kamera-Szintigrammen, später unter Zuhilfenahme der Ganzkörperszintigraphie.

Ungefähr zur gleichen Zeit wurde von ANGER und Mitarbeiter in Tübingen eine Methode der quantitativen Ganzkörperszintigraphie unter Verwendung eines Doppeldetektorscanners entwickelt (3). MÜLLER-SCHAUENBURG und Mitarbeiter hatten hierzu theoretische und experimentelle Grundlagen geliefert (20).

Mit Hilfe der quantitativen Ganzkörperszintigraphie können in beliebigen Abschnitten des Ganzkörperszintigramms die Impulssummen und die Prozentwerte der verabreichten und der im Körper vorhandenen Aktivität ermittelt werden. Durch die Möglichkeit der getrennten Berechnung von pulmonaler und extrapulmonaler Aktivität ist die Voraussetzung für die quantitative Shuntbestimmung erfüllt.

Mit dieser später noch detaillierter beschriebenen quantitativen Ganzkörperszintigraphie wurden die Ergebnisse dieser Arbeit ermittelt. Über klinische Erfahrungen mit dieser Methode liegen verschiedene Arbeiten der Tübinger Arbeitsgruppe vor (26,3,25,27).

Wichtige Faktoren, die die Genauigkeit der Shuntbestimmung begrenzen, sind die Stabilität des verwendeten Präparates und davon mit abhängig diejenige Aktivität, welche ohne Vorliegen eines Shunts das der Injektionsstelle nachfolgende Endstromgebiet überwindet. Diese im nachfolgenden Kreislauf erscheinende Aktivität setzt sich zusammen 1. aus dem freien, nicht an Albumin gebundenen Pertechnetat, 2. der Akti-

vität, die im Zeitraum zwischen Injektion und Szintigraphiebeginn durch enzymatischen Abbau aus den Partikeln freigesetzt wird und 3. den Partikeln, die aufgrund zu geringen Durchmessers das Kapillarsystem überwinden können. Der unter 2. erwähnte Zeitfaktor spielt für die Genauigkeit der Shuntmessung eine wesentliche Rolle (26,2). Die drei erwähnten Punkte gewinnen an Bedeutung, wenn man in Betracht zieht, daß bei etlichen im Handel befindlichen zur Shuntbestimmung verwendeten Präparationskits ein größerer und variablerer Anteil an extrapulmonaler Aktivität gefunden wurde, worauf auch GATES und Mitarbeiter 1975 hinweisen (10). Sie hatten bei der Untersuchung einiger Chargen von Mikrosphären und MAA festgestellt, daß der unmittelbar nach Applikation gemessene extrapulmonale Anteil an Aktivität von 5,8 bzw. 5,2 % nach 15 Minuten bereits verdoppelt und nach 60 Minuten keine Shuntbestimmung mehr möglich war.

Hierzu gehören vor allem die Makroalbuminaggregate, die durch ihre variable Größe und Form unterschiedliche Arteriolen- und Kapillarbereiche embolisieren und durch Enzyme leichter abbaubar sind. Daraus resultiert zwar eine geringere Strahlenbelastung und Sensibilisierungsgefahr, was für die Lungenperfusionsszintigraphie erwünschte Eigenschaften sind. Für die quantitative Shuntbestimmung sind jedoch Partikel zu postulieren, die durch lange Halbwertzeit in der Lunge und einheitliche, optimale Größe, sowie beste Markierungseffektivität imponieren, damit der Zeitfaktor, der z.B. bei der Bestimmung peripherer Shunts eine nicht zu unterschätzende Rolle spielt, an Bedeutung verliert.

Diese Problematik war der Anstoß zu der hier vorliegenden Arbeit, in der Mikrosphären zweier verschiedener Hersteller und ein MAA - Präparat - alle sind im Handel erhältliche und in der Diagnostik routinemäßig angewandte Albuminpartikel - auf ihre in-vivo-Stabilität bei nichtzyanotischen Patienten untersucht werden.

II AUFGABENSTELLUNG

Für die Genauigkeit einer Shuntbestimmung mit Eiweißpartikeln spielt die Auswahl der verwendeten Partikel eine große Rolle. Eine wesentliche Forderung an diese ist ihre in-vivo-Stabilität, die in der vorliegenden Arbeit bei drei im Handel erhältlichen Präparaten untersucht wird. Es sind dies Mikrosphären mit der Handelsbezeichnung "3M Brand INSTANT MICROSPHERES"(Präp.A) und "TCK-5" IDW (Präp.B), sowie ein Albuminmakroaggregat mit der Bezeichnung "Tecepart" der Behringwerke (Präp.C).

Im einzelnen wird folgenden Fragen nachgegangen:

Wie ist die pulmonale Halbwertzeit der untersuchten Präparate?

Welches von ihnen eignet sich am besten für die Verwendung bei der quantitativen Ganzkörperszintigraphie?

Wie hoch ist ihr Primärshunt (Restkörperaktivität zum Zeitpunkt 0 nach Injektion)?

III METHODIK

1. Substanzen:

Die drei untersuchten Substanzen sind Partikel aus menschlichem Serumalbumin. Präparat A und B liegen in Form von Mikrosphären, Präparat C als makroaggregiertes Albumin vor.

Mikrosphären werden hergestellt, indem eine Emulsion aus Albumin und Öl in auf 100 - 140 Grad Celsius erhitztes Öl eingetropft wird. Es entstehen dabei verschieden große Kügelchen. Durch Aussieben erhält man die gewünschte Größe. Die Mikrosphären werden mit Zinn II imprägniert und nach entsprechender Portionierung (5-10 mg) lyophilisiert. Das zur Markierung verwendete Pertechnetat wird aus handelsüblichen Kits gewonnen. Das Fläschchen mit Mikrosphären wird mit 4-10 ml steriler Pertechnetatlösung versetzt, wobei die Höhe der Aktivität entsprechend der Anzahl der zu untersuchenden Personen, der pro Person benötigten Dosis und dem radioaktiven Zerfall gewählt wird (6 mCi/mg). Schließlich wird die Suspension 5 Minuten lang im Ultraschallbad behandelt.

Makroaggregierte Albuminpartikel entstehen durch Hitzedenaturierung. Nach Angaben des Herstellers liegt das Präparat C in einem lyophilisierten Komplex aus Zinn II und makroaggregierten Albuminpartikeln vor, der durch Zugabe der sterilen, pyrogenfreien und isotonischen Eluatlösung aus einem ^{99m}Tc-Generator markiert wird.

Nähere Einzelheiten über die Substanzen siehe Tabelle 1 (23,4,8,19,32,9).

Tabelle 1: Übersicht über die untersuchten Präparate (Angaben der Hersteller)

Präparat	A	B	C
Handelsname	3M Brand Mikrosphären	TCK-5	Tecepart
Partikelgröße	95% 10-45 um	95% 23-45 um	20-50 um
Partikelzahl	925 000 pro Markierungseinh.	1,4 Mill. pro Mark.einheit	1-2 Millionen Mark.einheit
Gesamtalbumin mg/Mark.einh.	5	10	2,5
$SnCl_2$-Gehalt µg / mg Album.	20-50	90	18
pH - Wert	?	5-6	5-6
freies Pertechnetat	< 5 %	< 5 %	< 1 %
Strahlenbel. rad/mCi Lunge	0,4	0,4 - 0,6	0,047 - 0,4
LD 50 (Maus) mg/kg Körp.gew.	72,2	176	8
mg Albumin / Patient bei 3 Pat. / Mark.einheit	1,7	3,3	0,8
Allergische Reaktionen	1 angeblicher Fall in Literatur beschrieben	nicht bekannt	nicht bekannt
Hersteller:	3M Company	Isotopen-dienst West	Behringwerke

2. Geräte:

Zur Durchführung der quantitativen Ganzkörperszintigraphie wurde ein Ganzkörperscanner der Firma OHIO - NUCLEAR verwendet. Er ist für ventrales und dorsales Scan mit zwei einander gegenüberliegenden 8 Zoll-NaJ-Kristall-Detektoren mit einem Gesichtsfeld von 190 x 60 cm ausgestattet. Weitere Eigenschaften des Kollimators:

Bezeichnung	35 L für ^{99m}Tc
Fokusabstand	5 Zoll
Anzahl der Bohrungen	379
Geometrische Fokustiefe	47 mm
Geometrischer Wirkungsgrad	0,28 cm^2
Geometrischer Auflösungsradius	14 mm
Maximale Strahlenenergie	180 keV

Zur digitalen Datenerfassung werden die Impulssummen von Ober- und Unterkopf in Inkrementen von 1/4 '' über ein Interface[1)] mit Hilfe des kommerziell für Gamma-Kameraauswertung erhältlichen Gamma-11-Systems direkt auf den Kernspeicher des Rechners übertragen. Die sofortige Eintragung in den Kernspeicher als Bild wird durch das gleichzeitig übermittelte Ortssignal ermöglicht. Das Szintigramm ist in Form von 3 Bildern für ventrales und dorsales Scan von je 64 x 64 Bildpunkten gespeichert. Der verwendete Rechner[2)] PDP11/20 mit 32 K Kernspeicher und einem Magnetplattensystem als

---

1) CHF Müller-Philips Med. Datenverarbeitung
2) Digital Equipment Company

Massenspeicher wird teils über Teletype, teils über ein graphisches Sichtgerät[1] bedient.

Als Ausgabemöglichkeit der teil- und vollausgewerteten szintigraphischen Studien diente bei einem Teil der Auswertungen ein Printer-Plotter[2], beim anderen Teil die direkte Abphotographie der szintigraphischen Studien vom Sichtgerät mittels Polaroidkamera. Die Berechnungen wurden über Teletype ausgedruckt (1).

3. Untersuchungsgang:

20 Minuten vor Applikation der Aktivität erhielten die Patienten 40 Tropfen Na-Perchlorat. Nach Eingabe der erforderlichen Daten in den Rechner wurden den in Rückenposition auf dem Ohio-Ganzkörperscanner liegenden Patienten ^{99m}Tc-Albuminpartikel im Bolus bei maximaler Inspiration intravenös (Cubitalvene) injiziert. Durch mehrmaliges Blutaspirieren wurde die Restaktivität in der Spritze möglichst gering gehalten. Daraufhin wurde der Scanner gestartet. Zum Teil wurde ein Photoszintigramm mitgeschrieben. Die für die Auswertung unentbehrlichen Daten wie Dosis, Injektions- und Startzeitpunkt, Scangeschwindigkeit und Brustdurchmesser wurden notiert. Die Messung dauerte je nach Körperlänge und Scangeschwindigkeit zwischen 35 und 50 Minuten.

---

1) VT 05 der Firma Tektronix
2) Statos der Firma Varian

Die Untersuchung wurde bei einem Teil der Patienten ohne erneute vorherige Applikation von Partikeln zwischen 1 und 3,7 Stunden danach wiederholt.
Bei der anderen Gruppe von Patienten wurde das Ganzkörperszintigramm ca. 0,5 - 6,7 Stunden nach Anfertigung einer für spezielle Lungendiagnostik bestimmten Kameraszintigraphie durchgeführt.

4. Auswertung:

Die rechnerische Auswertung der während des Ganzkörperscanvorgangs gespeicherten Impulssummen beruht auf den theoretischen Überlegungen MÜLLER-SCHAUENBURGS, K.BÄUCKERS und U.FEINES (20). Diese Impulssummen sind abhängig von der Organlage im Körper, der Ausdehnung des strahlenden Organs sowie von der durch Organ und umgebenden Körper bedingten Schwächung der Strahlung. Die Abhängigkeit der Organlage wird durch geometrische Mittelung der durch Doppelkopfmessung erhaltenen Werte beseitigt. Die Schwächung wird ermittelt durch Bestimmung des Transmissionsfaktors mit Hilfe eines Transmissionsszintigramms derselben Strahlenqualität.
Die Definition des Transmissionsfaktors:

$$Tr = \frac{\text{Impulssumme über schwächender Schicht}}{\text{Impulssumme frei Luft}}$$

Da die Verteilung der Aktivität in Körperperipherie und Lunge weitgehend gleichmäßig ist, gilt die korrigierte Im-

pulssumme nach der Formel

$$I_{korr} = \frac{\ln Tr}{Tr-1} \times a\ (\ b\ )$$

a und b stellen die Impulssummen der Ober- und Untertisch-detektormessung dar und sind bei homogener Aktivitätsverteilung theoretisch identisch (3).

Für die Auswertung der digitalen Ganzkörperszintigraphie wurde von KÜPER (Promotion in Vorbereitung) eine Reihe von Auswerteprogrammen in der Programmsprache Focal mit Einzelteilen in Maschinensprache (Assembler) erstellt, die nacheinander aufgerufen werden, die Rechenschritte jeweils bildpunktweise durchführen, und von ANGER (1) im einzelnen beschrieben sind. Die internen Programmbezeichnungen sind im folgenden mit Großbuchstaben gekennzeichnet.

Mit dem Programm T 31 A (N) werden die Szintigramme durch $^3/_1$ - Transformation in eine Matrix von 64 x 21 Punkten überführt, sodaß ventrales und dorsales Szintigramm in einer einzigen Matrix nebeneinanderstehen. Vor Vereinigung der beiden Szintigramme wird der Nulleffekt, der außerhalb des Körpers bestimmt wird, subtrahiert.

Das Programm KNO 0 korrigiert den physikalischen Aktivitätsabfall während der mit konstant 45 Minuten angesetzten Dauer des Szintigraphievorgangs.

Für Vergleichsmessungen normiert das Programm ZOOM alle Szintigramme auf die gleiche Größe, damit zur Schwächungskorrektur für alle Patienten dieselbe Transmissionsmatrix verwendet werden kann (siehe Abb. 1).

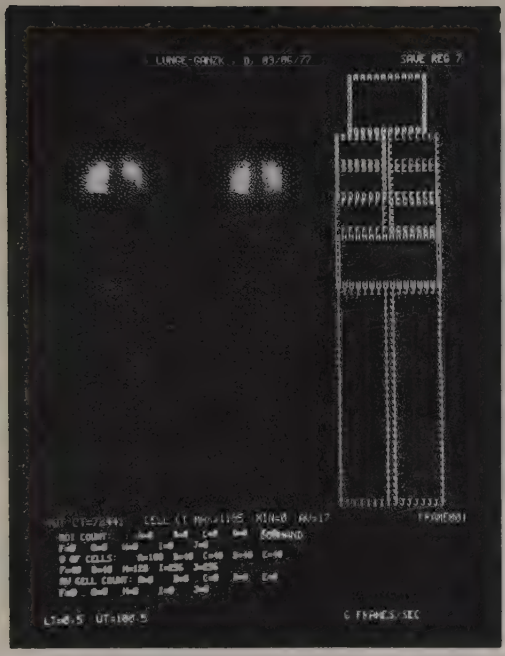

Abb.1: Ventrales und dorsales Ganzkörperszintigramm nach 3/1 Transformation, Nulleffektsubtraktion und ZOOM-Programm. Rechts das Schema der "regions of interest".

Da es zur Durchführung der Schwächungskorrektur nicht möglich ist, eigens für jede zu untersuchende Person ein Transmissionsszintigramm herzustellen, wurde aus fünf Personen unterschiedlichen Geschlechts und Habitus eine Normaltransmission ermittelt. Da das Transmissionsszintigramm abhängig von der Dicke des Patienten ist, werden alle Szintigramme auf die gleiche Dicke normiert. Die Normaldicke im Epigastrium gemessen beträgt 20 cm.

Das Programm KNO 1 ordnet dem Szintigramm das für die spe-

zielle Dicke des Patienten errechnete Transmissionsszintigramm zu.

Das Programm KNO 3 errechnet für jedes Bildelement die korrigierte Impulssumme.

Mit diesem Schritt haben wir nun das echte quantitative Szintigramm erhalten (1).

Zum Schluß wird mit dem Programm WEI 4 durch Einteilung des quantitativen Szintigramms in ein Schema von "regions of interest" die Aktivität in den einzelnen Körperabschnitten in % der vorhandenen und % der verabreichten Aktivität über Teletype ausgedruckt (siehe Abb. 1 und 2).

QUANTITATIVE WEICHTEIL-GANZKOERPER-SZINTIGRAPHIE

LUNGE-GK, D, 16/Ø5/77

DOSIS : 1.14 MCI TC 99 SZINTIGRAMM 5.5 H NACH INJ.

	IPM	% VORHANDEN	% VERABREICHT
GESAMT	1Ø9462	1ØØ.ØØ	58.29
KOPF	987	Ø.9Ø	Ø.53
LI.OBERFELD	25578	23.37	13.62
RE.OBERFELD	497Ø	4.54	2.65
LI.UNTERFELD	36718	33.54	19.55
RE.UNTERFELD	18985	17.34	1Ø.11
ABDOMEN LI	45Ø1	4.11	2.4Ø
ABDOMEN RE	5368	4.9Ø	2.86
BECKEN	9855	9,ØØ	5.25
LI.BEIN	893	Ø.82	Ø.48
RE.BEIN	832	Ø.76	Ø.44

Abb.2: Beispiel eines Computerausdrucks einer quantitativen Ganzkörperszintigraphie. Es enthält die Impulssummen und die Prozentwerte der vorhandenen und verabreichten Aktivität in den einzelnen Körperregionen.

Da während des Untersuchungszeitraumes eine genaue Bestimmung der %-Werte der verabreichten Aktivität aus technischen Gründen nicht möglich war, können in der vorliegenden Arbeit nur die Ergebnisse diskutiert werden, welche die Bestimmung der vorhandenen Aktivität erbrachte. Ihre Kenntnis genügt auch zur Beantwortung der in dieser Arbeit untersuchten Fragen.

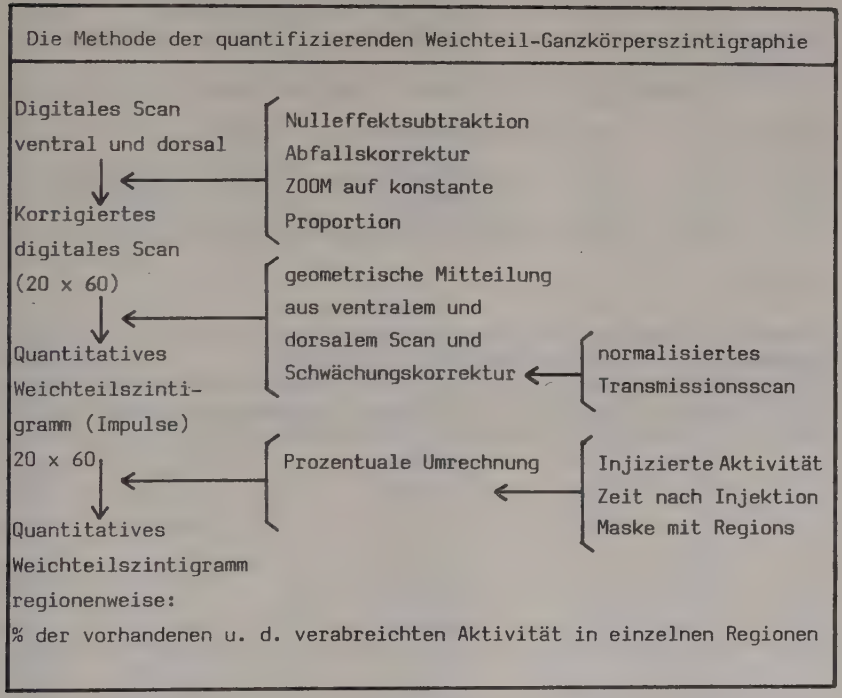

Abb.3: Flußdiagramm zur Auswertung der quantitativen Ganzkörperszintigraphie mit ^{99m}Tc-Albumin-Partikeln(3). (Aus K.Anger, H.Seboldt und Mitarbeiter "Die quantitative Lungen- und Ganzkörperszintigraphie mit ^{99m}Tc-Albumin-Partikeln in der kardiologischen und angiologischen Diagnostik".

IV PATIENTENGUT

Untersucht wurden nichtzyanotische Patienten, bei denen der Verdacht auf eine Erkrankung bzw. Miterkrankung der Lunge bestand (z.B. Lungenembolie, V.a. Bronchialcarcinom, V.a. Lungenmetastasen usw.), oder bei denen der Verlauf bei bekannter Lungenerkrankung kontrolliert werden sollte. Bei 39 Patienten beiderlei Geschlechts im Alter zwischen 16 und 77 Jahren wurden insgesamt 50 Ganzkörperszintigraphien angefertigt.

Präparat A wurde bei 14 Patienten bzw. 18 scans,
Präparat B bei 12 Patienten bzw. 13 scans und
Präparat C bei 13 Patienten bzw. 19 scans verwendet.

Weitere Angaben über die Patienten siehe Tabellen 2-4.

Tabelle 2:

Präparat A	Patientengut			
Nr.	Name	Geschlecht	Alter	Brustdurchmesser cm
1	B	M	38	21
2	NR	M	63	22
3	RE	M	59	24
4	RC	M	73	23
5	BH	M	53	22
6	HA	M	66	23
7	GE	W	65	19
8	HA	W	77	18
9	KL	M	47	25
10	HW	M	53	24
11	KJ	W	64	23
12	BR	M	62	24
13	HJ	M	59	25
14	KE	W	62	20

Tabelle 3:

Präparat B		Patientengut		
Nr.	Name	Geschlecht	Alter	Brustdurchmesser cm
1	MK	M	62	21
2	HF	M	38	22
3	JM	M	48	20
4	MM	W	16	21
5	PO	M	58	23
6	EP	M	66	23
7	HH	M	71	21
8	VL	M	68	21
9	HR	W	73	20
10	WH	M	47	22
11	AH	M	48	22
12	WM	W	63	20

Tabelle 4:

Präparat C		Patientengut		
Nr.	Name	Geschlecht	Alter	Brustdurchmesser cm
1	WH	M	42	23
2	BH	M	59	23
3	SH	M	49	23
4	SE	W	57	18
5	DG	M	72	24
6	KJ	W	69	18
7	BK	M	40	20
8	VK	M	34	22
9	LG	M	76	23
10	OJ	M	59	22
11	WH	M	58	25
12	GJ	M	69	20
13	JK	W	67	20

V UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

Der prozentuale Lungenanteil der im Körper vorhandenen Gesamtaktivität zum jeweiligen Zeitpunkt nach Applikation der ^{99m}Tc-Albuminpartikel ist für die drei Präparate den Tabellen 5-7 zu entnehmen.

Die Meßergebnisse wurden in den dazugehörigen Diagrammen (Abb. 4-6) nach einer monoexponentiellen Abfallfunktion ausgeglichen. Wegen der großen Streuung wurden die mit +) gekennzeichneten Ergebnisse in den Diagrammen und der HWZ-Berechnung nicht berücksichtigt.

Tabelle 5: Untersuchungsergebnisse Präparat A

Nr	Name	Dosis mCi	Zeitpunkt (Std.) nach Injektion	% der vorhand. Akt.in der Lunge
1	B	1,18	3,8	47,9
2	NR	1,19	5,3	69,2
3	RE	1,02	5,8	61,8
4	RC	1,02	2,0	62,7
5	BH	0,85	1,0	86,5
6	HA	1,08	4,5	73,5
7	GE	0,8	1,9	75,1
8	HA	1,25	1,3	58,3
9	KL	1,0	3,5	63,9
10	HW	1,4	1,0	78,3
11	KJ	0,89	0,0	95,7
			1,1	81,8
12	BR	1,2	0,0	94,7
			1,6	77,2
13	HJ	1,3	0,0	94,5
			1,3	79,2
14	KE	1,22	0,0	+) 84,2
			3,7	63,6

+) wurde nicht gewertet.

Tabelle 6: Untersuchungsergebnisse Präparat B

Nr	Name	Dosis mCi	Zeitpunkt (Std.) nach Injektion	% der vorhand. Akt.in der Lunge
1	MK	1,0	0,7	+) 75,8
2	HF	1,2	2,1	88,7
3	JM	1,07	4,1	91,4
4	MM	1,0	4,6	75,6
5	PO	1,0	3,5	63,3
6	EP	1,14	5,4	85,1
7	HH	1,18	5,7	89,9
	HH	1,00	5,3	83,6
8	VL	1,1	2,0	96,4
9	HR	1,2	2,6	83,1
10	WH	1,29	3,8	80,9
11	AH	1,0	1,0	96,8
12	WM	0,84	0,3	96,3

Tabelle 7: Präparat C

1	WH	1,06	1,6	90,3
2	BH	1,0	2,6	+) 47,1
3	SH	1,0	1,4	+) 40,7
4	SE	1,0	6,7	48,8
5	DG	1,64	5,5	79,5
6	KJ	1,3	0,1	91,8
7	BK	1,19	0,2	94,4
			2,0	75,2
8	VK	0,77	0,1	95,8
			2,1	73,1
9	LG	1,02	0,0	95,3
10	OJ	1,0	0,1	96,2
			1,7	68,2
11	WH	0,77	0,0	97,9
			2,3	78,0
12	GJ	1,5	0,0	88,9
			2,8	76,6
13	JK	1,04	0,0	93,7
			1,0	90,7

+) wurde nicht gewertet.

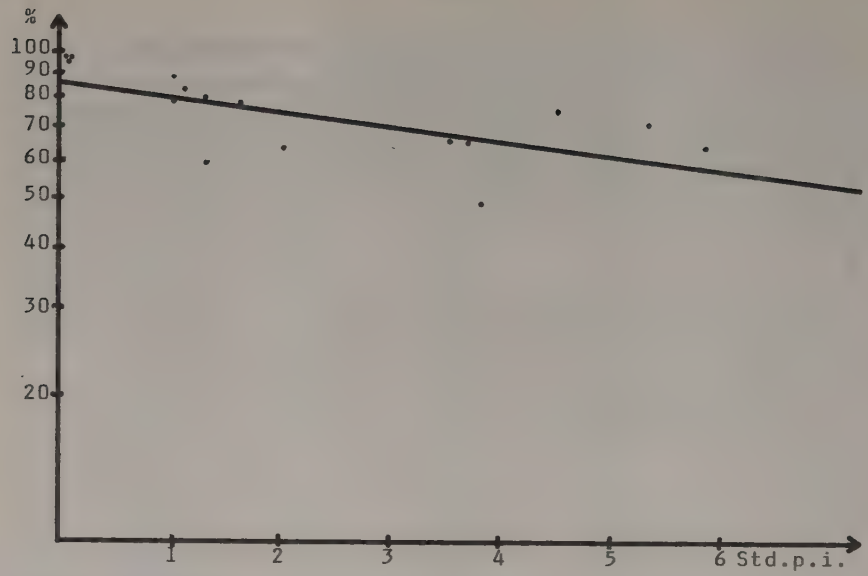

Abb.4: Präparat A
% der vorhandenen Aktivität in der Lunge
(semilogarithmische Registrierung)

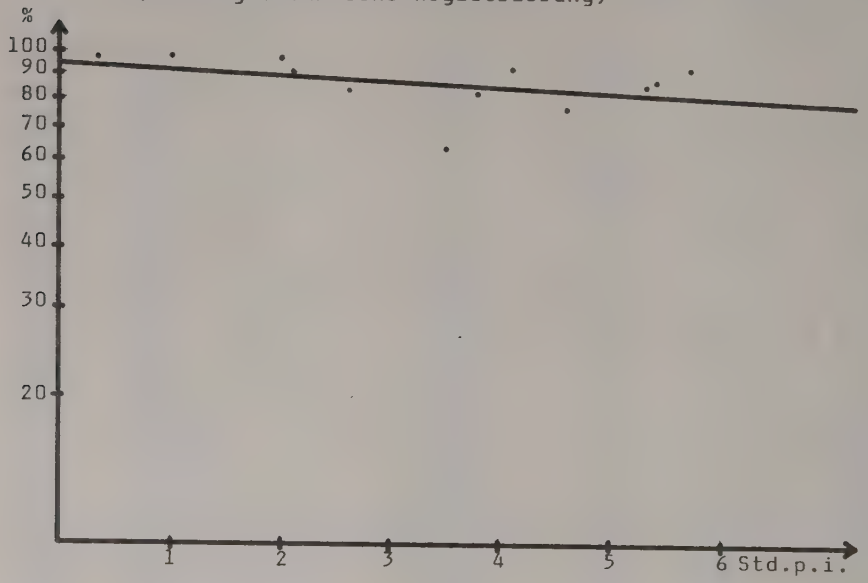

Abb.5: Präparat B
% der vorhandenen Aktivität in der Lunge
(semilogarithmische Registrierung)

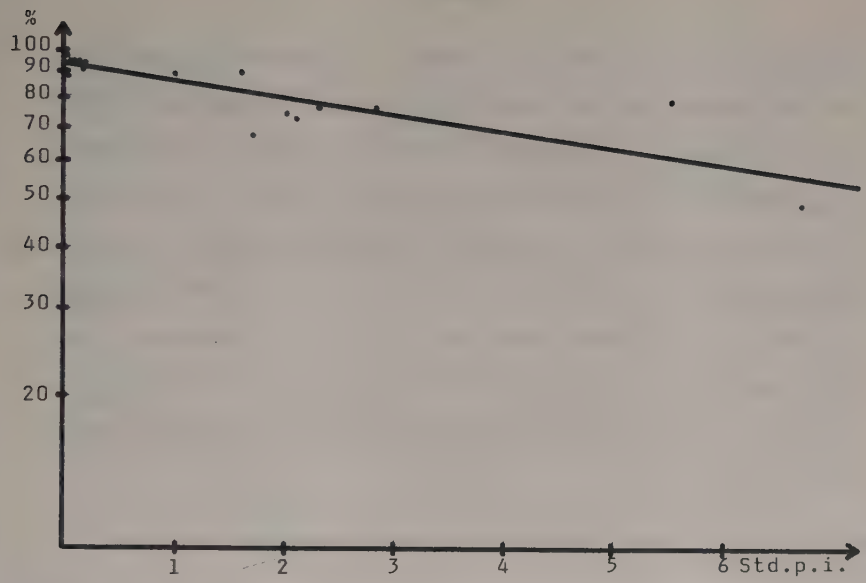

Abb.6: Präparat C
% der vorhandenen Aktivität in der Lunge
(semilogarithmische Registrierung)

Tabelle 8 enthält die intrapulmonalen Halbwertzeiten und Korrelationskoeffizienten der Präparate A, B und C.

Tabelle 8:

Präparat	A	B	C
n	17	12	17
Intrapulmonale Halbwertzeit in Stunden	9,95	25,7	9,2
Korrelations-koeffizient % Lunge/Zeit p.i.	-0,675	-0,398	-0,84

Die Diagramme von Abb. 4-6 beruhen auf den Meßergebnissen von Patienten mit und ohne Miktion nach Injektion der Partikel. Um den Einfluß einer fehlenden Miktion auf den Kurvenverlauf zu veranschaulichen, sind in Abb. 7 und 8 Diagramme von Patienten ohne Miktion der Präparate A und C dargestellt. Eine eventuell vorhandene bzw. nicht vorhandene Miktion bei Patienten, die Präparat B erhielten, ist nicht bekannt. Es zeigt sich ein steilerer Kurvenverlauf respektive eine kürzere Halbwertzeit in der Lunge. Siehe auch Tabelle 9.

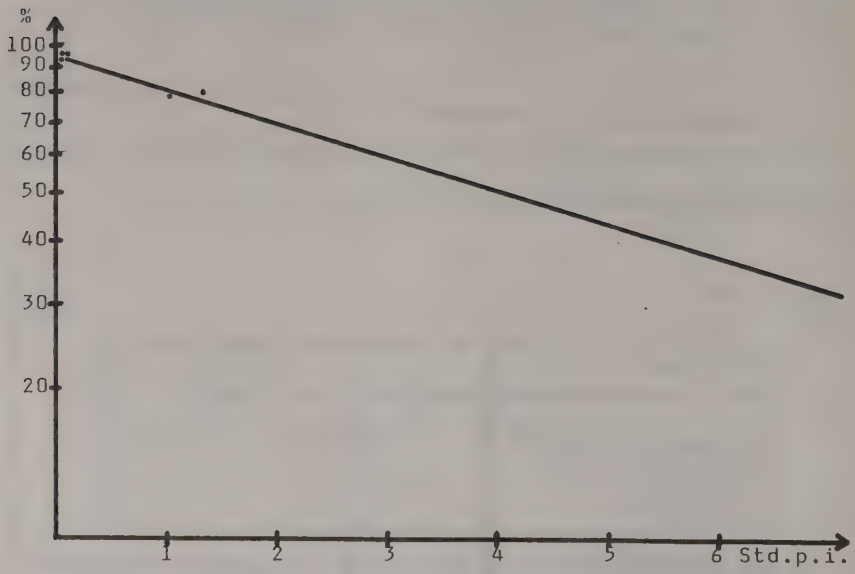

Abb.7: Präparat A
% der vorhandenen Aktivität in der Lunge von Patienten ohne Miktion
(semilogarithmische Registrierung)

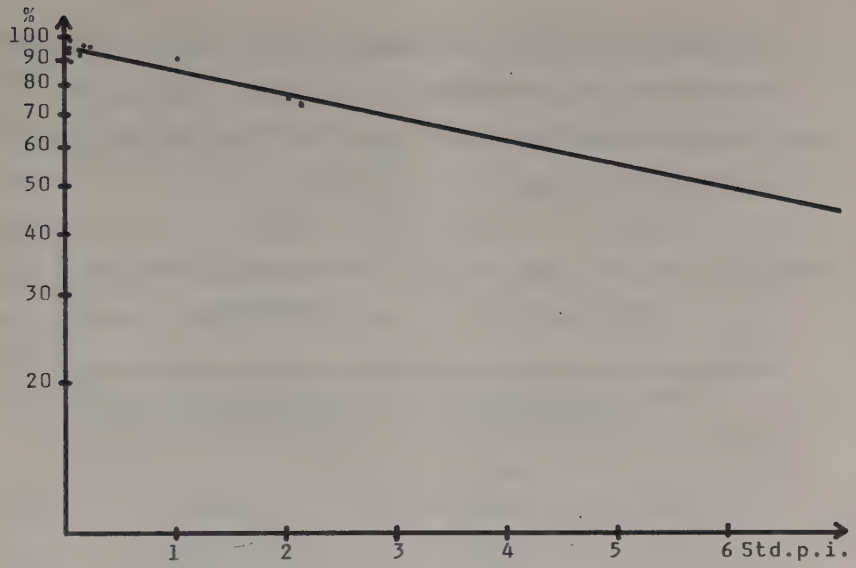

Abb.8: Präparat C
% der vorhandenen Aktivität in der Lunge von Patienten ohne Miktion
(semilogarithmische Registrierung)

Tabelle 9: Intrapulmonale HWZ und Korrelationskoeffizient der Präparate A und C von Patienten ohne Miktion

Präparat	A	C
n	5	11
Intrapulmonale Halbwertzeit in Stunden	4,4	6,6
Korrelations-koeffizient % Lunge/Zeit p.i.	-0,978	-0,93

Um die Höhe der unmittelbar nach Injektion der Mikrosphären bzw. Albuminmakroaggregate ermittelten pulmonalen Aktivität, das heißt des Primärshunts zu bestimmen, wurden den Meßrei-

hen Lungenaktivitätswerte entnommen, die 0 - 6 Minuten nach Injektion der Partikel erhalten worden waren. Solche Frühwerte liegen nur von Präparat A und C vor. Die Ergebnisse sind den Tabellen 10 und 11 zu entnehmen.

Tabelle 10: Prozentuale Lungen- und Restkörperaktivität 0 - 0,1 Std. p.i. Präparat A

Nr	Name	prozentuale Lungenaktivität	prozentuale Restkörperaktivität
11	KJ	95,7	4,3
12	BR	94,7	5,3
13	HJ	94,5	5,5
		$\bar{x}$ 94,97	$\bar{x}$ 5,03
		s 0,64	s 0,64

Tabelle 11: Prozentuale Lungen- und Restkörperaktivität 0 - 0,1 Std. p.i. Präparat C

Nr	Name	prozentuale Lungenaktivität	prozentuale Restkörperaktivität
6	KJ	91,8	8,2
8	VK	95,8	4,2
9	LG	95,3	4,7
10	OJ	96,2	3,8
11	WH	97,9	2,1
12	GJ	88,9	11,1
13	JK	93,7	6,3
		$\bar{x}$ 94,2	$\bar{x}$ 5,8
		s 3,0	s 3,0

In Tabelle 12 sind die Ergebnisse der Untersuchungen von Präparat A, B und C bezüglich Primärshunt, intrapulmonaler Halbwertzeit und Korrelationskoeffizient zusammengefaßt, wobei die 2 Werte der Halbwertzeit und der Korrelationskoeffizienten für Präparat A und C aus den Ergebnissen in Tabelle 8 und 9 gebildet sind. Der untere Halbwertzeitwert von Präparat B mit 11,5 Stunden entstand durch Berechnung des Verhältnisses von oberem und unterem HWZ-Wert von Präparat A und Übertragung desselben auf Präparat B.

Tabelle 12: Kinetik der Aktivitätsverteilung nach i.v.-Injektion der Präparate A, B und C

Präparat	A	B	C
n	17	12	17
% extrapulmonale Aktivität 0-0,1 Std. nach Injektion	5,03 ± 0,64	nicht vorhanden	5,8 ± 3,0
Intrapulmonale Halbwertzeit in Stunden	4,4-9,95	11,5-25,7	6,6-9,2
Korrelationskoeffizient % Lunge/Zeit p.i.	-0,978 bzw. -0,675	-0,398	-0,93 bzw. -0,84

Die in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse zeigen nur einen Trend, jedoch keine Signifikanz.

VI DISKUSSION

Die vorliegenden Ergebnisse über die in-vivo-Stabilität von ^{99m}Tc-Albuminpartikeln sind hinsichtlich ihrer Genauigkeit von etlichen Faktoren abhängig.
So kann der mit Hilfe der t_0-Werte bei nichtzyanotischen Patienten ermittelte Primärshunt bedingt sein durch

1. einen physiologischen arterio-venösen Shunt der Lunge, der zwar umstritten ist (21), von RAY (22) jedoch mit 4 % angegeben wird.
2. den Anteil an freiem Pertechnetat
3. den Anteil an Partikeln, die aufgrund zu kleinen Durchmessers (<10 µm) das Lungenkapillargebiet (Ø 7-10 um) zu überwinden vermögen.

Der Anteil des Primärshunts, der sich im Endstromgebiet der Bronchialarterien befindet und der Lungenaktivität zugerechnet werden muß, kann vernachlässigt werden.
Die Nullwerte der prozentualen Lungenaktivität für Mikrosphären und MAA sind mit den von GATES (11) ermittelten praktisch identisch:

	Eigene Untersuchung	Gates
Präp. A	$\bar{x}$ 94,97 %	$\bar{x}$ 94,7 %
MAA	$\bar{x}$ 94,2 %	$\bar{x}$ 94,1 %

Da t_0-Werte des Präparates B in der vorliegenden Untersuchung nicht existieren, wird auf die Ergebnisse von SEBOLDT und ANGER (26) hingewiesen, die mit demselben Präparat B und derselben Untersuchungsmethode, wie sie in der vorlie-

genden Arbeit angewandt wurde, an 14 nichtzyanotischen Kindern einen Lungenanteil von $\bar{x}$ 94,5 % ermittelten.
Somit beträgt der Primärshunt in der Lunge nach i.v. Injektion von ^{99m}Tc-Albuminpartikeln zwischen 5 % und 6 %; das heißt, es ist unmaßgeblich, ob Mikrosphären oder MAA zur Durchführung der quantitativen GK-Szintigraphie verwendet werden, wenn der Scanvorgang sofort nach ihrer Applikation beginnt.

Das ändert sich, wenn zwischen Injektion und Scanbeginn ein größerer Zeitabstand liegt, wie das bei der Darstellung und Quantifizierung von peripheren A-V-Fisteln der Fall sein kann. Durch den enzymatischen Abbau der Partikel in der Lunge kommt es zeitabhängig zu einer Verschiebung der Aktivitätsverteilung zugunsten des Restkörpers. Bezüglich der Höhe dieser Verschiebung unterscheiden sich die Präparate untereinander. Ein Maß hierfür ist die biologische Halbwertzeit in der Lunge.
Präparat B zeigt mit einer intrapulmonalen HWZ von 11,5 bis 25 Std. die größte Stabilität, während Präparat A und C mit einer intrapulmonalen HWZ von 4,4 bis 9,95 Std. sich unterhalb der von ANGER (3) für die Durchführung der quantitativen Ganzkörperszintigraphie geforderten HWZ-Werten von 10 bis 12 Std. bewegen.
Deshalb empfiehlt sich die Verwendung des Präparats B bei derjenigen quantitativen Ganzkörperszintigraphie, die nicht unmittelbar im Anschluß an die Injektion durchgeführt werden kann. Wegen ihrer kürzeren intrapulmonalen HWZ und damit geringeren Strahlenbelastung eignen sich dagegen Präpa-

rat A und C eher für die Lungenszintigraphie.

Laut Hersteller beträgt die Markierungseffektivität bei den verwendeten Mikrosphären über 95 %. So dürfte der ermittelte Primärshunt von 5 - 6 % eher auf freies Pertechnetat als auf Partikel mit einem kleineren Durchmesser als 10 µm zurückzuführen sein, da nach Angaben der Hersteller > 95 % der Mikrosphären im markierten Zustand einen Durchmesser zwischen 10 bzw. 20 und 45 µm besitzen, das heißt, <<5 % kapillardurchgängig sind.

Die Lungenspeicherung 15 Min. nach Injektion beträgt bei Präparat C (MAA) laut Hersteller 98,7 % der Gesamtaktivität, was durch diese Untersuchung (94,2 %) nicht bestätigt werden kann. Anläßlich einer Qualitätskontrolle von MAA durch DARKE (6) fand sich bei 16 ± 9,5 % der Partikel ein Durchmesser von weniger als 9 µm, was bedeutet, daß ein beträchtlicher Anteil von MAA kapillardurchlässig ist und am ehesten für den Primärshunt von 5 - 6 % verantwortlich gemacht werden kann. Freies Pertechnetat kommt hier weniger in Betracht, denn die Markierungseffektivität bei MAA wird sowohl vom Hersteller als auch von DARKE (6) mit 99 % angegeben.

Der hier angewandten Methode der quantitativen Ganzkörperszintigraphie liegt eine Fehlerbreite von 5 % zugrunde, wie sie von ANGER (1) bei Untersuchungen zu einer quantitativen Skelettszintigraphie gezeigt werden konnte. Zu addieren sind weitere 2 - 5 %, die durch Überlagerung bedingt sind, da Lungen- und Herzmuskelaktivität, bzw. Lungendurchblutung

durch Aa. pulmonales und Aa. bronchales nicht getrennt meßbar sind.

So muß bei der Durchführung der quantitativen Ganzkörperszintigraphie mit einer Fehlerbreite von 10 % gerechnet werden (3). Diese kann jedoch gering gehalten werden, wenn auf sorgfältige Markierung geachtet wird, je nach Untersuchungsziel streng intravenös bzw. intraarteriell injiziert wird und der Scanvorgang möglichst unmittelbar im Anschluß an die Applikation der ^{99m}Tc-Albuminpartikel beginnt.

VII ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden drei im Handel erhältliche Albuminpartikelpräparate, davon 2 Mikrosphären (Präparat A und B) und 1 makroaggregiertes Albumin (Präparat C) auf ihre in-vivo-Stabilität in der Lunge untersucht.
50 quantitative Ganzkörperszintigramme wurden bei 39 nichtzyanotischen erwachsenen Patienten beiderlei Geschlechts 0 - 6,7 Stunden nach Injektion angefertigt. Die Partikel wurden den liegenden Patienten intravenös im Bolus bei maximaler Inspiration appliziert.
Die 0 - 0,1 Stunden nach Injektion ermittelte Lungenaktivität betrug bei allen drei Präparaten zwischen 94 und 95 %, das heißt, 5 - 6 % der Aktivität überwanden nach Injektion das Endstromgebiet der Lunge.
Die intrapulmonale Halbwertzeit lag bei Präparat A und C zwischen 4,4 und 10 Stunden. Präparat B wies mit einer intrapulmonalen Halbwertzeit zwischen 11,5 und 25 Stunden die größte Stabilität auf.
Da zeitabhängige Änderungen der Aktivitätsverteilung bei der Bestimmung zentraler und peripherer Shunts mit Hilfe der Partikel-Ganzkörperszintigraphie das Ergebnis erheblich verfälschen können, sollten möglichst stabil markierte Partikel verwendet und die Szintigraphie an die Injektion direkt angeschlossen werden.

VIII LITERATURVERZEICHNIS

1. ANGER,K.: Quantitative Ganzkörperskelett-Szintigraphie, Kinetik und klinische Bedeutung. Habilitationsschrift Tübingen (1975)

2. ANGER,K. und U.FEINE: Vergleich verschiedener ^{99m}Tc-markierter Albuminpartikel bezüglich ihrer Stabilität in vivo. In K.Oeff, H.A.E.Schmidt (Hrsg.) Nuklearmedizin - Nuklearmedizin und Biokybernetik Bd.II, 595.Berlin: Medico (1978)

3. ANGER,K., H.SEBOLDT, H.LÖSER, K.J.WOLF, H.E.HOFFMEISTER, U.FEINE und R.WEIGEL: Die quantitative Lungen- und Ganzkörperszintigraphie mit ^{99m}Tc-Albumin-Partikeln in der kardiologischen und angiologischen Diagnostik. I.Die quantitative Ganzkörperszintigraphie mit ^{99m}Tc-Albumin-Partikeln. - Methodische Grundlagen. Fortschr.Röntgenstr. in Vorbereitung

4. BEHRINGWERKE AG: Tecepart^{R} Markierungseinheit Technetium-99m-Zinn-Humanalbumin-Partikel. Mitteilung des Herstellers (1977)

5. BUCHANAN,J.W., B.A.RHODES and H.N.Jr.WAGNER: Labeling albumin microspheres with ^{113m}In. J.Nucl.Med. 10, 487-490, (1969)

6. DARKE,L., B.R.PERSSON and Lena SÖDERBOM: Quality Control and Testing of ^{99m}Tc-Macroaggregated Albumin. Nucl.-Med. 15/2, 80-85,(1976)

7. DE PAOLI,T., HAGER,A., NICOLINI,J.O. and RADICELLA,R.: Macroagregados de albumino marcadas con technecio-99m. Comision Nacional de Energia Atomica. Argentina Rep.CNEA-193. Buenos Aires (1967).

8. 3M BRAND: Albumin microspheres (human) Product information.

9. FEINE,U., ZUM WINKEL,K.: Nuklearmedizin-Szintigraphische Diagnostik. Stuttgart: G.Thieme(1969)

10. GATES,G.F. and M.L.GORIS: Suitability of radiopharmaceuticals for determining cardiac shunting. J.Nucl.Med. 16, 528, (1975)

11. GATES,G.F. and M.L.GORIS: Suitability of radiopharmaceuticals for determining Right-to-left shunting: concise communication. J.Nucl.Med. 18, 255-257, (1977)

12. GATES,G.F., H.W.ORME and E.K.DORE: Measurement of cardiac shunting with technetium labeled albumin aggregates. J.Nucl.Med. 12, 746-749, (1971)

13. GATES,G.F., H.W.ORME and E.K.DORE: Measurement of cardiac shunting in children with ^{99m}Tc-Albumin Aggregate. J.Nucl.Med. 13, 431, (1972)

14. GATES,G.F., H.W.ORME and E.K.DORE: Cardiac surgery in cyanotic children assessed by Tc-99m-MAA. J.Nucl.Med. 14, 398, (1973)

15. GATES,G.F., H.W.ORME and E.K.DORE: Cardiac shunting assassment in children with macroaggregated albumin ^{99m}Technetium. Radiology 112, 649-653, (1974)

16. GATES,G.F., H.W.ORME and E.K.DORE: Surgical systemic-pulmonary shunts assessed by radionuclide scintiscanning. J.Nucl.Med. 16, 528, (1975)

17. HARDING,L.K., K.HORSFIELD, S.S.SINGHAL and G.CUMMING: The proportion of lung vessels blocked by albumin-microspheres. J.Nucl.Med. 14, 579-581, (1973)

18. HAROUNTUNIAN,L.M., C.A.NEILL and H.N.WAGNER:Radioisotope scanning of the lung in cyanotic heart disease. Amer.J.Cardiol. 23, 387-395, (1969)

19. IDW RADIOPHARMAZEUTIKA: Produkt Information.

20. MÜLLER-SCHAUENBURG,W., K.BÄUCKER und U.FEINE: Über das Prinzip des geometrischen Mittels bei der quantitativen Doppel-Detektor-Szintigraphie und weitere Schritte zu einer vollständigen Korrektur der Schwächung. Fortschr.Röntgenstr. 118,5, 589-597, (1973)

21. OESER,H., H.ERNST und J.KRÜGER: Das normale und von der Norm abweichende Lungenszintigramm. Rö.Forum 106, 549, (1967)

22. RAY,J.R., S.THOMPSON and S.MOALLEM: Nomogramm for estimating pulmonary arteriovenous shunt during ventilation with room air. J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 64, 611-617, (1972)

23. RHODES,B.A., ILSE ZOLLE, JULIA W.BUCHANAN and H.N.WAGNER: Radioaktive Albumin Microspheres for Studies of the Pulmonary Circulation. Radiology 92, 1453-1460, (1969)

24. RHODES,B.A., H.S.STERN, J.A.BUCHANAN, I.ZOLLE and H.N. WAGNER: Lung Scanning with ^{99m}Tc-Microspheres. Radiology 99, 613-621, (1971)

25. SEBOLDT,H., H.LÖSER, K.ANGER, R.STUNKAT und R.WEIGEL: Nuklearmedizinische Untersuchungen zur Bestimmung des Rechts-Links-Shunts und der Lungendurchblutung am Lungen- und Ganzkörperszintigramm bei Säuglingen und Kindern mit angeborenen zyanotischen Herzvitien. Thoraxchirurgie 22, 348-354, (1974)

26. SEBOLDT,H., H.-E.HOFFMEISTER, K.ANGER, U.FEINE, H.LÖSER und K.-J.WOLF: Die Ganzkörperszintigraphie zum Nachweis und zur Quantifizierung von arterio-venösen Fisteln. Aktuelle Ergebnisse d.Angiographie u.Angiologie d. V.internat. Kongresses f.Angiographie und Angiologie. Köln: Deutscher Ärzteverlag GmbH (1978)

27. SEBOLDT,H., K.ANGER, H.LÖSER, K.STUNKAT, R.GROSSE-VORHOLT und F.ROHN: Nachweis und Quantifizierung von arterio-venösen Fisteln durch Differenzierung von Lungen- und Extremitätenaktivitäten im Ganzkörperszintigramm nach i.a. Gabe von mit ^{99m}Tc markierten Albumin Mikrosphären. Diskussionsbeitrag auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Angiologie. Ulm: Okt. 1974

28. TAPLIN, G.V., D.E.JOHNSON, E.K.DORE and H.S.KAPLAN: Suspensions or radioalbumin aggregates for photoscanning the liver, spleen, lung, and other organs.
J.Nucl.Med. 5, 259, (1964)

29. WAGNER,H.N.Jr., D.C.SABISTON, J.G.McAFFEE, D.TOW and H.S.STERN: Diagnosis of massiv embolism in man by radioisotope scanning.
New Engl. J.Med. 271, 377, (1964)

30. WAGNER,H.N.Jr., H.S.STERN, B.A.RHODES, et al: The design and development of new radiopharmaceuticals.
Medical Radioisotope Scintigraphy Vol.II, Vienna, 3-24, (1968)

31. ZOLLE,I., B.A.RHODES and H.N.Jr.WAGNER: Properties and uses of radioactive albumin microspheres (abst).
J.Nucl.Med. 9, 363, (1968)

32. ZUM WINKEL,Karl: Nuklearmedizin.
Heidelberger Taschenbücher Band 167, Springer (1975)

LEBENSLAUF

Am 26. November 1950 wurde ich, Frieder Rohn, als Sohn des Otto Rohn und der Hildegard Rohn, geborene Wedekind, in Weißenbrunn/Oberfranken geboren.

April 1952	Umzug nach Wangen im Allgäu
1957 - 1961	Evangelische Volksschule Wangen
Ostern 1961	Eintritt in das Gymnasium Wangen
19. 06. 1969	Zeugnis der Reife
WS 1969/1970	Beginn des Medizinstudiums, Tübingen
16. 03. 1972	Ärztliche Vorprüfung
SS71-WS72/73	Zweitimmatrikulation an der Staatlichen Hochschule für Musikerziehung Trossingen, Hauptfach Violoncello
21. 08. 1975	Eheschließung mit Mette von Koenen
08. 07. 1976	Ärztliche Prüfung
Sep.76-Sep.77	Medizinalassistent in der Chirurgischen Univ.-Klinik Tübingen, Nuklearmed. Abt. des Strahleninstituts Tübingen und Medizinischen Univ.-Klinik Tübingen
14. 04. 1977	Geburt des Sohnes Frederik Sebastian
30. 09. 1977	Approbation als Arzt
Jan.77-Dez.78	Wehrpflichtiger Stabsarzt bei der Bundeswehr
17. 10. 1978	Geburt des Sohnes Christoph Ferdinand
Frühjahr 79	Adoption der Johanna von Koenen
01. 02. 1979	Assistenzarzt in der Chirurg. Abteilung des Kreiskrankenhauses Herrenberg

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1